

A tüdőtuberkulózis aktuális diagnosztikai és terápiás kérdései

Doktori (Ph.D) értekezés tézisei

Készítette

Dr. Fűrák József
Szegei Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar
Sebészeti Klinika

Programvezető

Prof. Dr. Róth Erzsébet
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar
Kísérletes Sebészeti Intézet

Pécs, 2003

1. BEVEZETÉS

"*Morbis Hungaricus*". Ezzel a jeltövel illették a XX. század fordulóján a tuberkulózist (TBC) Európában. Mig hazánkban, 1905-ben a TBC mortalitása 400%-000 volt, addig 2001-ben a TBC incidencia Magyarországon 33%-000-re csökkent, ami még így is az Európai Unió országaiiban észlelt érték kétszerese. A WHO adatai alapján a Föld lakosainak egyharmada fertőződik TBC-vel, és 3 millió ember meg is hal a betegségben évente. Egy TBC-s beteg minden hónapban megfertőz egy másik embert. A kórkép jelölését mutatja, hogy a TBC kutatás terén végzett munkájáért két kiemelkedő tudós is Nobel-díjat kapott: 1905-ben Robert Koch a M. tuberculosist kimutatásáért és a tuberkulin előállításáért, 1952-ben Selman Waksman a Streptomycin felfedezésért. Napjainkban a TBC incidenciáját elemző tanulmányok szerint a megbetegedések száma növekszik és ezen belül a multirug - rezisztens (MDR) TBC-s esetek gyakoribb előfordulása is megfigyelhető. A világlendenciák szerint számolnunk kell ún. nem hagyományos, szókatlan kórlefordulási TBC-k megjelenésével, és a tüdő TBC miatt végzett sebészi beavatkozások számanak növekedésével (1).

Tekintettel a TBC kezelésében és diagnosztikájában felmerülő nyitott kérdésekre, fontosnak tűnik a kórkép modern sebészi kezelésének és korszerű patológiájának tanulmányozása.

2. A VIZSGÁLAT CÉLKITŰZÉSEI

1. Befolyásolja-e a postoperatív szövődémenyek alakulását a műtét előtti anti-tuberkulotikus kezelés megléte, illetve annak hiánya?
2. Melyek azok az indikációk melyek alapján napjainkban tüdő TBC miatt műtétet végzünk?
3. Hogyan változott meg napjainkra a TBC miatt végzett műtétek típusa?
4. Milyen lehetőséget kap a videothoroscopia mint egy új műteti eljárás a TBC diagnosztikájában és műteti kezelésében?
5. A TBC miatt végzett mediastinalis blockádisseccio diagnosztikus és terápia lehetőségének megítélése.
6. A klinikai tanulmányban tett megfigyelések szövettani hátterének tanulmányozása.
7. A TBC során kialakuló immunvédekezés sejszintű tanulmányozása.
8. Hogyan befolyásolja az anti-tuberkulotikus kezelés a sejtvesztést és a granuloma szerkezetét?
9. Megvizsgálni, hogy az anti-tuberkulotikus kezelésre, illetve a gyulladási akut és krónikus szakaszban, hogyan változik a granulomát alkotó sejtek száma, és heat-shock protein 70-nel mérhető funkciója.
10. Új diagnosztikai eljárással, a M. tuberculosist fali antigénjeire alapozott immunhisztokémiai módszerrel, a TBC kimutathatóságának vizsgálata.

3. A TÜDŐTUBERKULÓZIS SEBÉSZI KEZELÉSE: DIAGNOSZTIKUS ÉS TERÁPIÁS RESZEKCIÓK

3.1. Bevetés

A TBC sebészi kezelését illetően, a 60-as - 70-es években jelentős számban (17,7 %) elvégzett "collapsusos therapia" [2] napjainkban gyakorlatilag eltűnt a sebészi palettáról, és az említett időszakban csak 66 %-ban végeztek reszekciós műtétek a 80-as 90-es évekre 92 %-ra emelkedtek [3]. A 90-es évek második felében gyakorlati váltak TBC igazolására elvégzett diagnosztikus műtétek [4]. Ismert TBC-s folyamat miatt végzendő sebészi beavatkozás előtt hónapokig tartó anti-tuberkulikus kezelést javasol az irodalom [3,5,6], mely által csökkenthető a pozitív kópe-tek, és így a postoperatív szövődemények száma.

3.2. Beteganyag és módszer

3.2.1. Betegek

Retrospektív tanulmányunkban 144 beteg, 32 nő:112 férfi, átlagélekor: 40,2 év (19-68) peroperatív adatait dolgoztuk fel, akiknél 1980 és 1997 között mellkasebészeti beavatkozást végeztünk tüdő, vagy pleura TBC miatt.

A betegeket 2 csoportba soroltuk annak alapján, hogy történt-e náluk műtét előtti anti-tuberkulikus kezelés, azaz a TBC diagnosztizálva volt-e műtét előtt (terápiás reszekció: I csoport), vagy a sebészi beavatkozás preoperatív anti-tuberkulikus kezelés nélkül történt, azaz a műtét során nyert szövettani anyagból igazolódott a tuberkulózis (diagnosztikus reszekció: II csoport).

I. csoport, vagy terápiás reszekciós csoportba 80 beteg tartozik: 16 nő, 64 férfi, átlagélekor 47,3 év (19-68). A betegek átlagos TBC-s anamnézise 5,4-év (2 - 360 hónap).

A műtét indikáció, a 2 - 18 hónapig tartó rifampin and isoniazid alapú kombinált anti-tuberkulikus kezeléseket után 13 esetben (16,3 %) a tüdőben láított radiológiai kép progressziója, 32 esetben (40 %) a radiológiai kép stationer állapotba, 35 esetben (43,7 %) a korábbi TBC-s folyamat gyógyulása után 3-30 évvel kialakult recidív vagy szövődeménye volt. A radiológiai elváltozás 49 esetben tuberkuloma, 28 esetben kaverna és 3 alkalommal post-TBC-s bronchiectasia volt.

II. csoport, vagy diagnosztikus reszekciós csoportba 64 beteget soroltunk: 16 nő, 48 férfi, átlag életkor 45,5 év (32-67). A betegek anamnézisében, illetve közvetlen környezetben TBC-s betegség nem szerepelt, TBC gyanú nem merült fel. Preoperatív anti-tuberkulikus kezelésben a betegek nem részesültek. A műtét indikáció a következőképpen alakult: 49 feltételezett malignitás, 6 kaverna haemoptoeval, 7 multiplex nodularis elváltozás, 2 recidív hydrithorax.

3.2.2. Az elvégzett műtét típusokat az 1. táblázat mutatja:

1. táblázat. A TBC miatt végzett műtét reszekciók típusai

	I. csoport n=80	II. csoport n=64
Pulmonektómia	0	5 (7,8%)
Lobektómia	32 (40%)	29 (45,3%)
Gépi ékreszekció	48 (60%)	20 (31,3%)
VATS* biopszia	0	9 (14,0%)
Hilusi limfadenektómia	0	1 (1,6%)

*VATS: Video-assisted thoracic surgery

3.3. Eredmények

A postoperatív időszakban 2 beteg halt meg 5 és 10 nappal a műtét után. Az egyik betegünknek - aki akut rapidan progresszív pneumoniában halt meg - VATS biopsziával máhars tuberkulózist igazoltunk. A beteg a műtét előtt hetekig tartó szteroid kezelésben részesült. Feltehetően idiopátiás tüdőfibrosis miatt. A másik beteg romcsleberry miatt végzett lobektómia után fellépő masszív vérzésben halt meg. Mindkét beteg a II. csoportba tartozott. TBC-s folyamatuk nem volt ismert, anti-tuberkulikus előkezelést nem kaptak. Így a mortalitás az összes TBC miatt műtétet tekintve 1,39 %, mg csak a diagnosztikus reszekciós csoportot mérve 3,1%. Az élethosszmorbiditás 45,8 %.

3.3.1. A morbiditási és mortalitási adatokat a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat. Reszekciós műtétek utáni mortalitási és morbiditási adatok

	I. csoport n=80	II. csoport n=64	I+II. csoport n=144
BPF*	1 (1,25%)	0	1 (0,69%)
Folyadék	32 (40,0%)	19 (29,7%)	51 (35,4%)
PTX**	9 (11,2%)	3 (4,60%)	12 (8,30%)
Sebterhelés	1 (1,35%)	1 (1,56%)	2 (1,39%)
Morbiditás	43 (53,7%)	23 (35,9%)	66 (45,8%)
Mortalitás	0	2 (3,10%)	2 (1,39%)

*BPF: Bronchopleuralis fistula

**PTX: Pneumothorax

A diagnosztikus reszekciók csoportjában elvégzett pulmonektómia indikációja egy esetben cytológiával igazolt laphámrák, négy esetben tumorgyanú volt. Mind az öt beteg köpetének direkt festése és tenyésztése TBC irányába negatív volt, és az anamnesis alapján sem merült fel specifikus folyamat gyanúja. Így a "tumorgyanú" műtét indikációt a mellkas CT, bronchoscopos és a cytológiai lelet alapján állítottuk fel.

Két esetben bal oldali, 3 betegnél jobb oldali felső lebeny hörgőszájakékban jelzett a bronchosocopia endobronchialisan terjedő hörgőszájkülsőt okozó, egyenletlen nyálkafátyalfestésű tumort. Ennek megfelelő helyen a CT képen centrális "tűdő tumor" látszott. A műtét során a felső lebeny hilusában a főhögőt és az arteria pulmonalis infiltráló nyirokcsomó conglomeratumot találtunk, melyet technikailag csak pulmonektómia szinten tudunk eltávolítani. Az intraoperatív fagyaszításos vizsgálat minden esetben jelezte a TBC-t és a betegyzatos szövettani lelet fibrocasosus endobronchialis TBC-t igazolta, malignitást nem. Egy esetben sikerült saválló baktériumot kimutatni. Az 5 pulmonektómia után sem bronchopleurális fistulát, sem empyemat nem észleltünk.

A diagnosztikus csoportban (II. csoport) jelzett mediastinalis lymphadenektómia eset klinikai és eszközös vizsgálati képe teljesen megegyezett az 5 endobronchialis TBC miatt pulmonektómizált beteg leletével. Műtét során azonban azt észleltük, hogy a centrális tumornak jelzett nyirokcsomó conglomeratum nem infiltrálta a környezeti, így a főhögőtől és az arteria pulmonalisról le lehetett preparálni és tűdő reszekciót nem kellett végezni. Ebben az esetben is fibrocasosus TBC-t igazolt a szövettan. Antituberkulotikus kezelésre az endobronchialis kép jelentős szűkület nélkül gyógyult.

Az össz TBC-s esetet nézve (I+II csoport) a műtétek 34 %-a, összesen 49 eset malignus folyamat gyanúja miatt történt. A végleges szövettani feldolgozás 9 esetben (6,25%) jelzett malignitást.

3.4. Megbeszélés

3.4.1. Műtét indikációk:

1. TBC szövődmények - haemoptysis, empyema, bronchiectasia, aspergillomával járó uregképzés, adenopathia fistulával endobronchialis TBC.
2. Gyógyszeres kezelésre nem megfelelő reakcióval gyógyuló eset, melyben a klinikai és radiológiai kép változatlan vagy progresszív jelez (türeg, tuberkuloma).
3. Három hónapos kezelés után észlelt köpet saválló pozitívítás, körülhatárolt radiomorfológiai elváltozással.
4. Malignus tumor gyanúja.

3.4.2. Morbiditás, mortalitás

A TBC-s betegekben végzett tüdőreszekciók utáni morbiditás 45,8 %. Rizzi [3] anyagában az átlagos morbiditás 29,1 %, de az a sputum pozitív esetekben 30 %-a. Reed [7] munkájában a morbiditás 46 %, míg Pomerantz [5] a poli-reszisztens és atipusos TBC-s esetekben 45 %.

3.4.3. A TBC és a PTX valamint az óriás bulla kapcsolata

A TBC és a PTX együttes előfordulására hívja fel a figyelmet Major [8]. Szűcs munkájában [9] 3 PTX-es - előrehaladott TBC-s - betegük közül kettő meghalt.

Gyakorlatunkban egy betegnél recidív PTX miatt végeztünk VATS műtétet. A műtét előtt készített CT felvételen sem bulla vagy bleb, sem TBC-re utaló jelet nem láttunk, és így gyakorlatunknak megfelelően a felső lebeny csúcsi területének ún. vak gépi reszekcióját végeztük. A reszekátum szövettani feldolgozása TBC-t jelzett. Így megállapíthatjuk, hogy a PTX-t, a TBC talaján létrejövő tüdőkárosodás okozta. A beteg a műtétet követően gátószerves kezelést kapott. Mint azt a PTX miatt végeztünk ún. "vak csúcsi reszekció"-val foglalkozó cikkünkben ismertettük, a primer PTX esetén az elavoltított minna szövettani feldolgozását követően, az esetek 18%-ában találtunk gyulladássos folyamatot, köztük a jelzett TBC-t.

Videothoracoscopos műteteink egyik indikációs köre az óriás bullák reszekciója. 14 betegnél végeztünk óriás bulla miatt VATS reszekciót. 2 esetben (14,3%) a bullában TBC igazolódott, ami a műtét előtt nem volt kimutatható, és képalakító eljárásokkal a tüdőben az óriás bullák kívül más elterés nem volt látható. A betegeket szövődmény nélkül meggyógyítottuk, de ezan esetek is erősítik a TBC megjelenésének szokatlan formáját.

3.4.4. Videothoracosocopia

Diagnosztikus beavalkozásunk 14 %-át videothoracoscopos módon végeztük. A pleurán, ill. a parenchymában látható helyen lévő elváltozás mintavételre alkalmaznánk tartjuk az eljárást. Még kell azonban említenünk, hogy az egyik halálestünk éppen VATS tüdőbiopszia után fordult elő. A gyulladássos folyamat ellenére konverzióra nem kényszerültünk, a minával minden esetben kivitelezhető volt thorakotómia nélkül.

3.5. Következtetés

Praeoperatív antituberkulotikus kezelés nélkül elvégzett tüdőreszekció esetén a szövődmények számának emelkedését nem észleltük. Hónapokig előkezelt, vagy recidív TBC-s betegek esetén viszont a komplikációk emelkedését találtuk. Postoperatív halálozás viszont csak praoperatív antituberkulotikus kezelés nélkül operált betegknél fordult elő. Mindezek ellenére a TBC miatti diagnosztikus reszekciók, VATS biopsziák és mediastinalis nyirokcsomó dissectio kéjgősultsága nem vitatott. A diagnosztikus célból végzett reszekciók esetén lényegesen nagyobb

tudóparenchyma elváltoítás történt, mely akadályozhatja a későbbi tudóreszekciók megvalósíthatóságát.

4. TUDÓ TUBERKULOTIKUS GRANULOMA SZÖVETTANI ÉS IMMUNHISZTOKÉMIAI SZERKEZETE ANTITUBERKULOTIKUMMAL KEZELT ÉS KEZELTLEN ESETEKBE.

4.1. Bevezetés

Antituberkulotikus kezelés és a szervezetben kialakult immunvédekezés hatására a TBC-s megbetegedés az esetek 95%-ában meggyógyul [1]. Krónikussá váló esetekben, a friss fertőzéshez viszonyítva a granulómát alkotó sejtféleségekben szerkezeti és működésbeli változások jönnek létre.

A CD4(+) T-helper lymphocyákról már régóta ismert volt, hogy központi szerepet töltenek be a TBC elleni védekezésben, de csak az utóbbi időben igazolódott ugyanez a CD8(+) cytotoxicus T-lymphocyákról és a CD20(+) B-lymphocyákról [10,11,12]

A heat shock proteinek (HSP) vagy stressz proteinek egyrésze normál működés során is jelen van a sejtekben, más részük az eukarióta és a prokarióta sejteket érő különböző inzultusok hatására termelődik. A HSP70 család - ami a M. tuberculosisban és az emberi szervezetben is előfordul - egyes tagjainak termelődése stressz hatásra, (pl. bakteriális fertőzés) jön létre, és a termelés mértéke arányos a szervezetet ért stressz nagyságával [13].

A M. tuberculosis Ziehl-Neelsen festéssel történő kimutatása mellett, a M. tuberculosis sejttel antigénje ellen termelt antitestekkel történő immunhisztokémiai meghatározását végeztük.

4.2. Módszer

Az előzőekben részletezett klinikai tanulmányunkban szereplő két betegcsoportból 20-20 főt választottunk ki jelen munkánkhoz.

4.2.1. Betegek

Az I. csoportba 20 beteg (17 férfi, 3 nő) tartozott, átlagéletkoruk 45,5 (19-78) év, akik a műtét előtt átlagosan 12,8 (0,5-156) hónapig kombinált antituberkulotikus kezelésben részesültek. Műtétet indikáció a következő volt: 5 esetben tumor egyani, 6 tuberkulómia, 9 kaverna és haemoptoe, 9 belegnél lobektómia, 9 esetben gépi ékreszekció, 2 belegnél videolúbrascoposus gépi ékreszekció történt (az előzőekben említett klinikai anyag kiegészítéséért).

A II. csoportba is 20 beteget soroltunk, (12 férfi és 8 nő), átlagéletkoruk 45,3 (33-67) év. Műtét előtt a TBC nem volt igazolva, a betegek antituberkulotikus kezelést nem kaptak, és a

műtétet 16 esetben feltételezett tumor, 1 esetben feltételezett metastázis, 1 alkalommal kaverna, 1 esetben lázas állapottal járó disszemináció, 1 belegnél pedig feltételezett, de nem igazolt TBC miatt végeztük. 4 belegnél pulmonektómiát, 8 belegnél lobektómiát, 6 esetben gépi ékreszekciót és 2 alkalommal videolúbrascopos Klassen biopsziát végeztünk.

4.2.2. Szövettanul minta és vizsgálatok

A hagyományos haematoxylin-eosin és Ziehl-Neelsen festésen túl immunhisztokémiai vizsgálatot végeztünk.

A lymphocyákt kvalitatív megoszlását a CD4(+) T helper, a CD8(+) T-cytotoxicus, és a CD20(+) B lymphocyákt felszámolni leheték ellen termelt immunsavóval vizsgáltuk. (Lyophilised Monoclonal (NCL-CD4) Clone Edu-2, (NCL-CD8) Clone UHC-T4, (NCL-CD20-L26) Clone L26 Novocastra Laboratois Ltd.) A M. tuberculosis felszámolni levő 38-kD-os antigén ellen termelt antitest segítségével néztük a baktérium jelenlétét (Mycobacterium tuberculosis (Specific)-Speicific) Lyophilised Monoclonal (NCL-MTSS) Clone 11.4/3/1/1, Novocastra Laboratois Ltd.) A HSP70 festődését immunhisztokémiai módszerrel vizsgáltuk (Lyophilised Monoclonal (NCL-HSP70) Clone 8B11; Novocastra Laboratois Ltd.). A vizsgált sejtek vagy jelenségek előfordulását illetve az immunreakció erősségét 0-4-es skálán osztályoztuk, és ezekből átlagértéket számítottunk. Az adatok statisztikai feldolgozását SPSS9 számítógépes programmal végeztük.

4.3. Eredmények

4.3.1. A tuberkulómia és granulómia sejtfjei

A tuberkulómát vagy a TBC-s granulómát alkotó sejtek megoszlását a 3. táblázat mutatja.

3. táblázat. A tuberkulómát alkotó sejtek jelenlétének gyakorisága, haematoxylin - eosin festés alapján.

	I. csoport (n=20) kezelt	II. csoport (n=20) nem kezelt
Lymphocyákt	20	20
Epitheloid sejtek	18	20
Langhans sejtek	17	19
Eosinophil sejtek	4	0
Plasmasejtek	5	2

Lymphocyákt mindkét csoport minden esetben jelen vannak a TBC-s elváltozásban. Nem minden granulómában, de magas részvételi arányban találtunk a TBC-re körjelző epitheloid

sejletek és Langhans sejletek, haematoxylin-eosin festéssel. Az I csoport granulómában az epitheloid sejtek 90%-ban, a Langhans sejtek 85%-ban fordultak elő. Ezen értékek a friss fertőzés esetében 100% illetve 95%.

A specifikus gyulladási környezet történése, illetve a környező üdöröszelek érintettségére jelentős eltérést mutat a két csoportban. (4. táblázat).

4. táblázat. A tuberkuloma környezetben levő anatómiai képletek TBC-s érintettségére

	I. csoport (n=20) kezelt	II. csoport (n=20) nem kezelt
Vasculitis	4	14
Bronchus érintettség	9	16
Pleura érintettség	2	4
Satellit leziók	17	19

A TBC-s granulómához társuló egyéb tüdőbetegségeket a 5. táblázat foglalja össze. A gyulladási következtében igen gyakran találunk fibrosist és emphysemát, ami a posztoperatív időszak szövődményeinek egy részét, főleg az expansziós problémákért felelős.

5. táblázat. A TBC-hez társuló tüdőelváltozások

	I. csoport (n=20) kezelt	II. csoport (n=20) nem kezelt
BALT	19	19
Anthraxosis	11	0
BOOP	2	2
Fibrosis	13	18
Calcificatio	1	0
Tumor	2	0
Chronicus bronchitis	19	15
Emphysema	19	7
Nyirokcsomó TBC	2	5

BALT: Bronchus-associated lymphoid tissue
BOOP: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

A fő TBC-s granuloma mellett az I. csoportban 85%-ban, a II. csoportban 95%-ban satellit leásokat találunk.

4.3.2. A lymphocyták kvalitatív megoszlása

Immunhisztokémiai vizsgálattal legérősebb festődést a T-helper sejtek mutatták a granulómában, ami egybevág a TBC során kialakult immunválasz mechanizmusával: a fertőzés korai szakában

a szervezet védekezését a T-helper lymphocyták irányítják. A CD4 (+) lymphocyták immunreakció erőssége a kezeltlen II csoportban magasabb volt (2,8) mint az I csoportban (2,6), de a jelentős eltérést nem találtunk ($p=0,516$). A CD8(+) T-cyotoxikus lymphocyták vizsgálatánál sem találtunk jelentős eltérést a két csoportban ($p=0,679$), de az I csoportban kapott kissé magasabb érték (2,05) arra utal, hogy a krónikus fertőzés esetén már felépült a jelentős védekező szerepet betöltő cyotoxikus rendszer. A CD20(+) B-lymphocyták mindkét csoportban alacsonyabb értékben jelennek meg, mint a T lymphocyták (6. táblázat).

6. táblázat. A T- és B-lymphocyták kvalitatív megoszlása, immunhisztokémiai reakcióval

	I. csoport - kezelt	II. csoport nem kezelt	Significancia
CD4 (T-helper lymph.)	2,6	2,8	0,516
CD8 (T-cyotox. lymph.)	2,05	1,9	0,679
CD20 (B lymphocyták)	0,8	0,6	0,784

4.3.3. HSP70

Ugyan a lymphocyták kvalitatív immunhisztokémiai vizsgálata jelentős eltérést nem mutatott a két csoportban, tehát számszerűtlen állandónak tekinthető a jelenléte, de érdekes különbséget találtunk a HSP70 szint meghatározásánál, azaz a fertőzésre létrejövő aktivitásuk mértékénél. A lymphocyták kvalitatív bontás nélküli vizsgálata esetén, az összes lymphocytában talált HSP70 termelési szintek közötti különbséget mutatott a két csoportban. (7. táblázat). Az akut fertőzés csoportban (II. csoport) a összes lymphocytia HSP70 termelése 2,5, ami statisztikailag magasabb ($p=0,008$) mint az I csoportban (1,6). Ebből az adatból a lymphocyták fokozott működésére, a fokozott virulenciára, és így a HSP70-nek a fertőzés virulenciáját tükröző tulajdonságára következtethetünk.

7. táblázat. A tuberkulomát alkotó és környezetben levő sejtek HSP 70 értékei.

	I. csoport	II. csoport	significancia ($p<0,05$)
Langhans sejtek	2,0	2,7	0,27
Lymphocytia	1,6	2,5	0,008 sign
Epitheloid sejtek	1,6	2,4	0,023 sign
Normal tüdő sejtek	1,5	2,2	0,015 sign
HSP 70 átlagérték	1,5	2,5	0,003 sign

Akut fertőzés esetén a HSP70 állagértéke (2,5) szignifikánsan nagyobb ($p=0,003$) mint az I csoportban mért 1,5, tehát kezeletlen esetekben a szervezetet ért shockhatás magasabb szintű védekezést vált ki.

4.3.4. M. tuberculosis immunhisztokémiai vizsgálata

Ziehl-Neelsen saválló festéssel az I. csoport preparátumából az esetek 30%-ában, a II. csoport szövettani mintáiból 50%-ában tudtunk kimutatni M. tuberculosisist. Ezzel szemben a M. tuberculosis fali antigénjének immunhisztokémiai vizsgálatával az I csoportban a 20 közül 14 esetben (70%), a II csoportban mind a 20 esetben (100%) igazolódott a baktérium jelenléte. Míg az össz. Ziehl-Neelsen pozitív (40%) és negatív (60%) eset között szignifikáns eltérést nem találtunk ($p=0,33$), addig az immunhisztokémiai vizsgálattal (IH) pozitív (85%) és negatív (15%) esetszámok között szignifikáns eltérés mutatkozik ($p=0,02$).

4.4. Megbeszélés

4.4.1. Lymphocyták HSP 70 termelése anyagunkban

Fontos megállapítást tetettünk a lymphocyták aktivitására vonatkozóan, a fertőzés által kiváltott HSP70 termelés alapján. A lymphocyták számszertinti megoszlásban lényegesen nem térnek el a két csoportban, ugyanakkor a HSP 70 termelés alapján akut fertőzés csoportban az összes lymphocytá HSP70 termelése 2,5, ami szignifikánsan magasabb ($p=0,008$) mint az I. csoportban levő lymphocyták stressz proteinek termelésének mértéke (1,6). Tehát az I csoportban számos lymphocytá készletel-védő funkciójában van, azaz aktív védekezést csökkentett mértékben végez.

4.4.2. Langhans sejtek és epitheloid sejtek HSP70 termelése

Kezelt esetekben (I. csoport) eltérést találtunk a Langhans sejtek és az epitheloid sejtek HSP70 termelése között. A Langhans sejtek sokkal kisebb arányban mutatnak HSP70 festődést, mint az epitheloid sejtek. Az epitheloid sejtek HSP 70 termelésének a gyakorisága viszont nagyon közel áll a kezeletlen csoportban talált arányokhoz, tehát állandónak tekinthető.

Abból a tényből hogy a kezelt, Ziehl-Neelsen negatív festődésű esetekben az epitheloid sejtek igen magas arányban (78,6%) termelnek HSP70-t, ellenében a Langhans sejtek 7,1%-os termelésével, arra következtethetünk, hogy ezekben a nem fertőzőnek jelzett esetekben az epitheloid sejtek nagy számú jelenléte szükséges a M. tuberculosis lokalizálására, ami bakteriális aktivitásra utalhat.

4.4.3. Az anti-tuberkulotikus kezelés hatékonyságának mérése HSP70 alapján

Az anti-tuberkulotikus kezelés hatékonyságát és egyben a kezelésre létrejövő TBC baktérium virulenciájának csökkenését jelzi az a tény, hogy a nem kezelt II. csoportban szignifikánsan

magasabb HSP70 értékeket találtunk a lymphocytákban, az epitheloid sejtekben, a normál tüdő alkott granuloma körüli szövetekben, mint a kezelt I. csoport hasonló sejtfajánál (7. táblázat).

4.4.4. A TBC endobronchialis terjedése

Klinikai anyagunkban beszámoltunk 5 endobronchialis TBC-s betegünkéről, akik szintén a kezeletlen csoportba tartoztak. Mostani vizsgálatunk igazolja ezen körkép pathomechanizmusát. Meglehető gyakorisággal a II. csoportba tartozó 20 beteg 80%-ában találtunk TBC-s bronchus érintettséget, ami egyrészt az endobronchialis TBC kialakulásának, másrészt a fertőzés légutakon át történő terjedésének mechanizmusát mutatja. Az endobronchialis terjedés megakadályozására utal az, hogy mindkét csoportban 95%-ban találtunk BALT (bronchus-associated lymphoid tissue) hyperplasiát. Ez a bronchus nyálkahártyában levő lymphoid szövet felszaporodás a légúton történő fertőzés helyben történő megakadályozására irányul. Teoretikusan elképzelhetőnek tűnik, hogy az endobronchialis TBC egy ilyen BALT területen kifejlődő specifikus folyamat eredménye lenne. Ebben az esetben az endobronchialis TBC kialakulási mechanizmusának egy újabb lehetőségét vehetjük fel.

4.4.5. A TBC diagnosztikája

A klinikai és radiológiai kép alapján felmerülő tüdő TBC diagnosztikát a bakteriológiai tesztek pozitívítása alapján igazolhatjuk. A régóta használt Ziehl-Neelsen saválló festés szenzitivitása, különböző irodalmi cikkekben a baktériumszámtól függően 4,3-7,4% közötti, ugyanis a pozitív saválló festéshez 6-10 ezer baktérium/ml koncentrációban kell a körkörösnek jelen lenni. Löweinstein-Jensen táptalajon 6-8 hét, míg a BACTEC módszerrel folyékony táptalajon 2 hét. A nukleinsav amplifikációs (NAA) módszer alkalmas a mikobaktérium DNS vagy RNS szekvencia meghatározására. Ismert a PCR (polimerase chain reaction) módszer, az E-MTD (Enhanced Mycobacterium tuberculosis direct test). Az előbbi technikát felhasználó Amplicor módszer szenzitivitása 42-95% a fertőzés súlyosságától függően, míg specificitása 98-100% körüli. A kivitelezés 3,5-6,5 órai vesz igénybe [17]. Munkánkban a M. tuberculosis kimutatására egy egyszerű módszerrel kivitelezhető immunhisztokémiai eljárást mutattunk be. Mint láttuk, szignifikánsan gyakrabban kapunk pozitív eredményt a szövettanilag igazolt TBC-s esetekben, mint negatívat. Minden akut esetben, és a krónikus esetek 70%-ában, azaz a vizsgált összes eset 85%-ában immunhisztokémiai módszerrel igazoltuk a TBC baktériumot. Ebből azt a következtetést tudjuk levonni, hogy gyógyszeres kezelés ellenére a műtétre került TBC-s folyamatok 70%-a TBC baktériumot tartalmazott, továbbá a gyógyszeres kezelésre a baktériumok száma szignifikánsan nem csökken, de a HSP 70 szint alapján feltehetően - virulenciájuk igen.

4.4.6. A TBCC és a malignitás

A tüdőrák és a TBCC megközelítőleg 5%-ban együttesen fordul elő (18). A pontos pathomechanizmus nem tisztázott, de a tumor kialakulásának mechanizmusára utalhat az a tény, hogy több helyen a TBCC mellett bronchiolo-alveolaris dysplasiát találtak, és mindkét TBCC mellett észlelt tumor szövettana bronchiolo-alveolaris carcinoma (BAC) volt. Tehát a 40 TBCC-s folyamatumuk közvetlen közelében az esetek 5%-ában, az össz klinikai anyagot tekintve pedig 6,25%-ban találtunk tüdőrákot. Így az említett gondolatmenet arra enged következtetni, hogy az alveolaris szinten kialakult specifikus gyulladási olyan szöveti izgalmat hoz létre a bronchiolo-alveolaris sejtekben, ami tumoros átalakuláshoz vezethet.

5. TBCC és a bronchioloalveolaris carcinoma (BAC)

Tekintettel a TBCC-vel párhuzamosan előforduló BAC esetekre, osztályunk anyagában megvizsgáltuk a BAC miatt végzett tüdőreszekciók klinikó-pathológiai jellemzőit.

A tüdő adenocarcinoma csoportjába tartozó BAC előfordulása és így a körkép jelentősége az utóbbi években növekedett. Míg az 1950-es években az összes tüdőráknak csak 5%-a volt BAC, addig az 1990-es években ez az érték 24%-ra emelkedett (19). A BAC-t a nemdohányzó, középkorú nők tüdőrákjának is említik [20,21], az esetek 50-94%-ában arogen úton, endobronchialis is terjed, de az N pozitívitás 10% körüli [20,22]. Előrehaladt stádiumban a betegek 64%-ában bilaterális, multiplex formákat találhatunk. Míg a nem-BAC tüdőrákok előszeretettel adnak agyi metastázist (20%), addig a BAC esetében ez igen ritka terjedési mód (8%) [23]. Általános megállapítás, hogy a BAC miatt operált betegek 5 éves túlélése (overall survival) (55-58%) jobb mint az egyéb tüdőrákok (17-47%) utáni túlélés [23,24,25].

A BAC előfordulásának emelkedésétől a carcinogenesis etiológiai tényezőinek változására következtelhetünk. Természetesen a dohányzás fontos etiológiai szerepet tölt be, de a scarcarcinoma, vagy hegrák elmélet szerint a BAC egy korábban hegesedett tüdőterületen is kialakulhat, így a lezajlott gyulladásoknak fontos szerepet tulajdoníthatunk. A napjainkban észlelt BAC emelkedés magyarázata lehet az, hogy évtizedekkel korábban világszerte TBCC-s megbetegedési hulláma zajlott le, gyógyulása során hegeket hagyva maga után, melyekből mára carcinoma fejlődhet ki [15].

5.1. Módszer

Betegek: 1992 és 2001 között 272 esetben végztünk tüdőreszekciók adenocarcinoma miatt. A 272 adenocarcinomból 101 bizonyult a végleges pathológiai feldolgozás szerint bronchioloalveolaris carcinomának (BAC). A 101 beteg nem szerinti megoszlása: 55 férfi és 46

nő. Átlagéletkor: 59,6 év (41-79). A betegek 47%-ánál a panaszok alapján igazolódott a körkép, míg 53%-ban rutin RTG vizsgálat alapján veték észre a betegségét, tehát a beteg panaszmentes volt.

69 (68,3%) beteg dohányzott rendszeresen a műtét előtt. A dohányosok között a férfiak aránya 63,7%, a nők aránya 36,6% volt. A 32 (31,7%) nemdohányzó között a férfiak aránya 31,2%, míg a nők 68,75%. A tumor az esetek 64,3%-ában jobb oldalon, 35,6%-ában bal oldalon helyezkedett el. Lebny szerinti elhelyezkedése a következő: 62,3%-ban felső lebny, 32,6% alsó lebny, 4,9% középlebny.

Műtét

Egy multiplex, kétoldali megjelenésű tumor miatt egy betegünk kapott neoadjuváns kezelést.

A műtét beavatkozásokat a 8. táblázat mutatja.

8. táblázat: Bronchioloalveolaris carcinoma miatt végzett műtét.

Műtét típusok	Soliter tumor	Multiplex tumor	Összes műtét
Lobektómia	69	4	73
Bilobektómia	0	1	1
Lobektómia + ékreszekció	0	1	1
Lobektómia + másik oldali ékreszekció	0	1	1
Ékreszekció	8	3	11
Pneumonektómia	10	2	12
Exploratív thorakotómia	1	1	2
Összes	88	13	101

Szövettan

BAC-nak tartottuk az elváltozást az irodalmi adatoknak megfelelően, ha (1) nem volt extrathorakális primer adenocarcinoma, (2) nem volt centrális hörgőcarcinoma, (3) az elváltozás perifériás helyzetű volt, (4) a szövettani szerkezetben nem volt destruált a tüdő interstitiuma, és (5) a tumorsejtek az alveolaris szepium mentén növekedtek. A BAC-ot 4 szövettani típusba soroltuk: (1) nem mucinosus vagy tiszta BAC, (2) mucinosus, (3) sclerotizáló, és (4) kevert BAC+egyéb nem adenocarcinoma típus [24]. (Az irodalomban ismertetett másik kritériumoknak megfelelően is elvégeztük a BAC csoportosítását: ét-, pleura-, nyirokér-invazívással járó BAC-os esetet kizártuk, és a BAC-ot mucinosus, nemmucinosus, valamint kevert csoportba soroltuk. Így a betegek száma 67-re csökkent, de a végleges következtéseken ez lényeges változást nem

eredményezett (26). A tumor stádium beosztását a nemzetközi standardnak megfelelően véggeztük (27).

5.2. Eredmények

Egy beteget veszítettünk el a posztoperatív periódusban, aki pulmonektómia után acut myocardialis infarctusban halt meg. Így a mortalitás 0,99%.

Tumor jellemzői és stádium megosztása

A tumor átlagos átmérete 3,1 (0,9-17) cm. Nyírokér inváziót 20 betegnél (19,8%), véér inváziót 6 esetben (5,9%) észleltünk. 23 (22,7%) nem-mucinosus, 23 (22,7) mucinosus, 43 (42,5%) sclerotizáló, és 12 (11,8%) kevert BAC-t találtunk. A kevert tumorok között a BAC-adenocarcinoma komponens mellett 7 esetben laphámcarcinomát, 3 esetben nagysejtes carcinomát, 1 esetben kisesejtes carcinomát és 1 esetben carcinoidot tartalmazott a tumor. 2 betegnél a BAC mellett chronicus fibrociccosus TBC-t találtunk.

A tumor patológiai stádiummegosztást a 9. táblázat a szövetsani megosztást pedig a 10. táblázatban látható. Kiemeljük, hogy a dohányosok között a leggyakrabban előforduló szövetsani típus a sclerotizáló carcinoma, ami a hegráknak felel meg.

9. táblázat: A tumor patológiai TNM stádium megosztása.

Tumor stádium	Teljes szám	%-os megosztás
IA	34	33,6
IB	27	26,7
IIA	8	7,9
IIB	14	13,8
IIIA	14	13,8
IIIB	2	1,9
IV	2	1,9

10. táblázat. A tumor szövetsani megosztása a dohányosok és nemdohányzók csoportjaiban

	Nemdohányzók (n=32)	Dohányzók (n=69)
Mucinosus tumor	13 (40,6%)	10 (14,5%)
Nem mucinosus (Pure BAC)	10 (31,2%)	13 (18,8%)
Kevert tumor	2 (6,3%)	10 (14,5%)
Sclerotizáló tumor	7 (21,9%)	36 (52,2%)

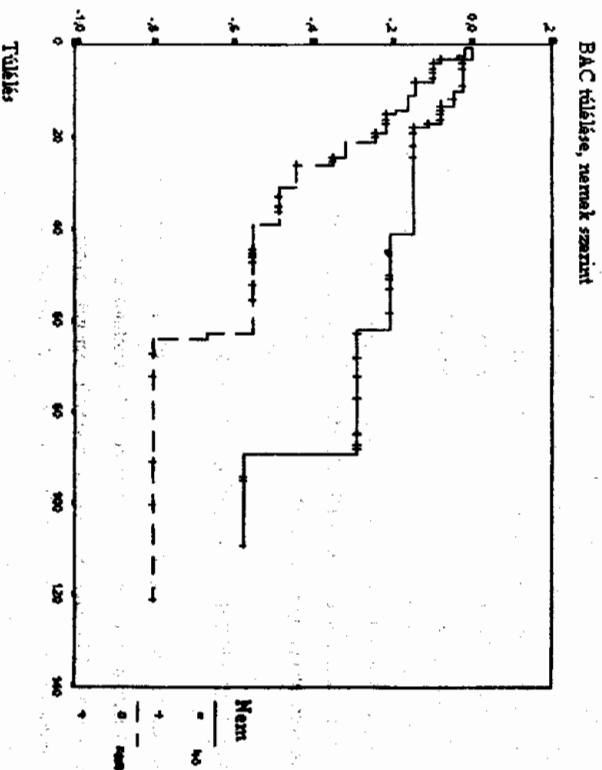
Túlélés

Az átlagos 5 éves túlélés 64,3%, 79,8 hónap. A túlélés nemek szerinti megosztását vizsgálva szignifikans különbséget észleltünk. A nők 5 éves átlagos túlélése 75%, (85,6 hónap), a férfiaknál ez 51% (69,9 hónap), a szignifiancia $p=0,045$. (1. ábra). A panaszos betegek 5 éves túlélése 55% (59 hó), a panaszmenteseké 67% (91,2 hónap), mely különbség még éppen nem szignifikans ($p=0,07$), de a határértéket jellemzően megközelíti.

A BAC szövetsani típus szerinti megosztásának túlélésében nem észleltünk szignifikans különbséget. Az 5 éves túlélés tiszta BAC (nem mucinosus) esetén 60%, mucinosus tumorral 50%, sclerotizáló tumorral 66%, és kevert tumorokkal 63%. A 6 multiplex tumor 5 éves túlélése 60% (64,7 hónap), míg a nem multiplex tumorok túlélése 65% (80,3 hónap). A különbség ($p=0,62$) nem szignifikans.

Érdekes különbséget találtunk a dohányzók és a nemdohányzók túlélését összehasonlítva. A nemdohányzók 5 éves túlélése 48% (63,2 hónap), míg a dohányosok 5 éves túlélése 65% (84,9 hónap). A különbség ugyan nem szignifikans ($p=0,37$), de a megfigyelést fontosnak tartjuk.

1. ábra. BAC túlélése nemek szerinti megosztásban



5.3. Megbeszélés

A stadium szerinti 5 éves túlélés adatai (I/A 77%, I/B 71%, I/VA 30%, I/VB 25%, III/A 18%) alapján megállapíthatjuk, hogy az I stadiumban valóban jobb a BAC túlélése, de a nyirokcsomó érinettségű esetekben viszont rosszabb. Az átlagos 5 éves túlélés az irodalmi adatok szerinti 48-69% (20,22), anyagunkban pedig 64,3%. Az átlagosnál lényegesen jobb túlélési eredményt találtunk nők esetében, ahol az 5 éves átlagos túlélés 75% volt, viszont a férfiaknál a túlélés az átlag alatti, 51%. Tehát a női adottságok talaján kialakult tumor jobb körleltáji.

A hegerek elméletet megerősítő vagy cáfolandó vizsgáltuk a sclerotizáló tumorok előfordulását. A dohányosok között magasan a leggyakoribb szövettani típus (52,2%) volt a sclerotizáló BAC azaz a hegerek, míg a nemdohányzók között csak 21,9%-ban fordult elő. Ebből arra következtethetünk, hogy a dohányzás során nemcsak a felszabaduló carcinogének hatásával kell számolnunk, hanem a folyamatosan kialakuló és gyógyuló gyulladások utáni hegesezéssel, és a következményes hámproliferációval is. A BAC közvetlen környezetében 2 betegnél észleltük tuberkulózist, ami szintén a hámproliferációnak a tumorképzésben betöltött szerepére utalhat. Korábban lezajlott TBC fertőzést követően visszamaradt heg szolgálhat esetlegesen a malignus folyamat kialakulásának alapjául. Ha figyelembe vesszük a carcinoma kifejlődésének idejét, azt a tény, hogy napjainkban az adenocarcinomán belül a BAC aránya 30-50%, és ezek döntő többsége sclerotizáló típus, továbbá azt, hogy 1-2 évizide a TBC igen elterjedt betegség volt, kapcsolatot feltételezhetünk a lezajlott TBC és a jelenleg észlelt sclerotizáló BAC előfordulása között. (A BAC-os betegek invazivitást kizáró csoportosítása szerint a BAC és a TBC együttes előfordulása igen gyakori volt. 15-betegnél (22%) találtunk TBC előfordulását az anamnézisében. 4 betegnél a tüdőumor és a TBC együttesen fordult elő a reszekálumban (2 parenchyma granuloma és 2 nyirokcsomó TBC). 4 esetben a pozitív Mantoux próba. 3 betegnél korábbi anti-tuberkulotikus kezelés. 3 betegnél a CT lelet, 1 betegnél pedig TBC miatt korábban elvégzett tüdőreszekció alapján igazoltuk a TBC-t.)

6. KÖVETKEZTETÉSEK ÉS ÚJ EREDMÉNYEK

1.: Klinikai tanulmányunkból igazolódott, hogy TBC miatt végzett tüdőműtét után, csak az anti-tuberkulotikummal nem előkezelt csoportból vettettünk el betegeket. A mortalitás 3,1%, ami a preoperatív gátószerezés kezelésében részesült betegek között 0% volt. Ezek alapján megállapíthatjuk, hogy nem verifikált folyamat miatt tervezett tüdőműtét előtt, ha felmerül a TBC lehetősége, gátószerezés javasolt. Patológiai tanulmányunk igazolja, hogy az

anti-tuberkulotikus kezelés hatására - TBC esetén - jelentősen csökken a szervezet immunológiai és sejtműködési terheltsége. A postoperatív morbiditást a preoperatív anti-tuberkulotikus kezelés elmaradása nem befolyásolta.

2.: A TBC-s granuloma szövettani vizsgálata igazolta, hogy a specifikus gyulladási fázissal, emphysemával és krónikus bronchitissel társul. Ez magyarázza a postoperatív szakban észlelt magas morbiditást (45,8%). Az emlékedett stressz protein szint a szervezetet ért általános megterhelést jelzi.

3.: Az irodalomban először vizsgáltuk az immunvédekezésben résztvevő lymphocyták kvalitatív megoszlását, anti-tuberkulotikummal kezelt és kezeltelen stadium TBC-s folyamatokat összehasonlítva. A sejtes immunválaszért felelős CD4 és CD8 T lymphocyták jól ismert szerepén túl, igazoltuk a humoralis immunválaszért felelős CD20 B lymphocyták jelenlétét a granulómában. Az eltérő stadiumú TBC-s granulómákban, a lymphocyták száma állandó volt, nem találtunk significans eltérést. Ezek alapján megállapíthatjuk, hogy az immunválaszért felelős sejtek mindvégig a granulómában vannak, de a HSP70 szintjük alapján mért funkciójuk változik. Acut fertőzés esetén fokozott aktivitást mutatnak, míg gyógyszeresen gyengített bakteriális környezetben aktivitásuk csökken.

4.: Kimutattuk, hogy az anti-tuberkulotikus kezelés hatására a granuloma sejt szerkezetében lényeges változás nem jön létre: nem változik a lymphocyták megoszlása és száma, állandóan tekinthető a Langhans sejtek, az epithelioid sejtek, jelenlétük. A TBC-s folyamat a granulomában kezelés hatására a granulómára koncentrációval, a környezeti struktúrák (pl. hegerek, mediastinális) specifikus érinettsége csökken.

5.: A sejtek védekező működése - azaz a fertőzés okozta stresszre adott védőkezdő válasza - anti-tuberkulotikus kezelés után csökken. Ebből arra következtethetünk, hogy a gátószerezés kezelés csökkenti a M. tuberculosis virulenciáját; viszont megfigyelésünk nem változtatja meg a baktériumok számát. Így a HSP70 szint mérése (pl. bronchoaspirátus hirtőlől, vagy felkereséseketben) az anti-tuberkulotikus kezelés hatékonyságának fokmérője lehetne.

6.: A M. tuberculosis faji antigénje ellen termelt antitestek végzettségi immunhisztokémiai vizsgálattal baktérium gyors kimutathatóságát igazoltuk. Az összes gátószerezés nem kezelt esetben igazoltuk a baktériumot, míg a gyógyszeres kezelést követően az esetek 70%-ában tudtuk detektálni a kórokozót. Ez az eljárás sokféle szenzitivitást nyújt a Ziehl-Neelsen festés. Ebből kettős következtetést tudunk levonni: (a) gátószerezés kezelés elmaradása az esetek majdnem kétharmadában ép baktérium sejtfastruktúra mutatható ki, ami életképes kórokozót jelentésképpen valószínűsítveit fel. Pontosabban nem tisztázott, hogy a gazdaszervezet miért nem tudja elpusztítani a

TBC baktériumot, de feltételezzük, hogy a baktérium által vagy a gazdaszervezet által termelt HSP70 apoptotist gátló hatása fontos szerepet játszik a baktérium túlélésében. (b) Feltételezzünk alapján - mely szerint életképes baktériumok találhatóak a gátlószerezen kezelt TBC-s struktúrákban - nem csak a progresszív TBC-s granuloma, hanem a stagnáló és reziduális elváltozások sebészi eltávolítása is indokolt. Ezt erősíti meg az a megfigyelés is, hogy a TBC és a malignus tumor együttes előfordulása anyagunkban 6,25%, és a bronchioloalveolaris carcinomok több mint fele ún. hegyrak, mely etiológiájában korábbi TBC-s folyamat és dohányzás következtében kialakult krónikus gyulladáshoz kapcsolható. Bronchioloalveolaris carcinomák esetén a nők 5 éves túlélése jelentősen jobb a férfiak túlélésénél.

7. IRODALOM

1. Magyar P.: Tüdőgümőkór. In: Légzőszervi betegségek. Szerk.: Magyar-Vaslag, Magyar Hivatalos Közlönygyonddal/Ajósmitze. Budapest, 1999. 205-230.
2. Neptune W.B., Kim S., Bookwalter J.: Current Surgical Management of Pulmonary Tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970;60:384-91.
3. Rizzi A., Rocco G., Robustelli M., Rossi G., Pona C.D., Massa F.: Results of Surgical Management of Tuberculosis: Experience in 206 Patients Undergoing Operation. *Ann Thorac Surg* 1995;59:896-900.
4. Mounour J., Maalouf J., Padovani B., Rotomondo C., Richelme H.: Surgical Management of Pleuropulmonary Tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:662-70.
5. Pomerantz M., Madsen L., Goble M., Iseman M.: Surgical Management of Resistant Mycobacterial Tuberculosis and Other Mycobacterial Pulmonary Infections. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1108-12.
6. Treasure R.L., Seaworth B.J.: Current Role of Surgery in Mycobacterium Tuberculosis. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1405-9.
7. Reed C.E., Parker E.F., Crawford F.A. Jr.: Surgical Resection for Complications of Pulmonary Tuberculosis. *Ann Thorac Surg* 1989;48:165-7.
8. Major L., Rigler A., Kas J., Svastics E.: PTX és aktív tüdőtuberkulózis. A tbc "új" arca. *Medicina Thoracalis* 47:299-306, 1994.
9. Szűcs G., Almássy S., Hanlyk J., Gyáni K.: Tüdő tuberkulózis miatt végzett 166 műtét tanulságai. *Medicina Thoracalis* 51:118-123, 1998.
10. Shigenaga T., Dannenberg A.M., Lowrie D.B., Said W. et al.: Immune responses in tuberculosis: antibodies and CD4-CD8 lymphocytes with vascular adhesion molecules and

- cytokines (chemokines) cause a rapid antigen-specific cell infiltration at site of bacillus Calmette-Guérin reinfection. *Immunology* 102:466-479, 2001.
11. Canaday D.H., Wilkinson R.J., Li Q., et al.: CD4+ and CD8+ T Cell Kill Intracellular M tuberculosis by a Perforin and Fas/Fas Ligand-Independent Mechanism. *J Immunol* 167:2734-2742, 2001.
 12. Serbina N.V., Flynn J.: CD8+ T Cells Participate in the Memory Immune Response to Mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun* 69:4320-4328.
 13. Csermely P.: Stresszefektív. Sejtcink és védekező mechanizmusok. *Vinca, kiadó, 2001. Budapest*
 14. Gordin F., Slutkin G.: The validity of acid-fast smear in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Arch Pathol Lab Med* 114:10-25, 1990.
 15. Clarridge J.E., Shwartz R.M., Shimada T.M., et al.: Polymerase Chain Reaction for Detection of Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol* 33:1775-1778, 1995.
 16. Al Zahran A., Al Jahdai A.H., Poinier L. et al.: Accuracy and utility of conventional available amplification and serologic tests for the diagnosis of intracranial pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 162 (4Pt1):1323-9, 2000.
 17. Sioni H., Musser J.M.: Molecular Diagnosis of Mycobacteria. *Clin Chest Med* 1998;18:420-431.
 18. Mok C.K., Nandi P., Ong G.B.E.: ~~Coculture of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium tuberculosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1978;76:469-473.~~
 19. Barkley J.E., Green M.R.: Bronchioloalveolar Carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:2577-83.
 20. Okubo K., Mark E.J., Flieder D., Wain J.C., Wright C.D., Moore A.C., Grillo H.C., Maitland D.J.: Bronchioloalveolar Carcinoma: Clinical Implications. *J Clin Oncol* 1998;16:2458-77.
 21. Kwiatkowski D.J., Harpole D.H., Godwin J., et al.: Molecular Pathologic Subtyping in 244 Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: Clinical Implications. *J Clin Oncol* 1998;16:2458-77.
 22. Dumont P., Gasser B., Rougé G., Maitland D.J., Wright J.M.: Bronchioloalveolar Carcinoma: Histopathologic Study of Evolution in 2 Series of 105 Surgically Treated Patients. *Chest* 1998;113:391-95.

23. Breadnach O.S., Ishibe N., Williams J., Linnolia R.I., Caporaso N., Johnson B.E. Clinical Features of Patients with Stage IIIb and IV Bronchioloalveolar Carcinoma of the Lung. *Cancer* 1999;86:1165-73.
24. Breadnach O.S., Kwiatkowski D.J., Finkelstein D.M., Godleski J., Sugarbaker D.J., Johnson B.E., Menzies S. Bronchioloalveolar Carcinoma of the Lung: Recurrence and Survival in Patients with Stage I Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:42-7.
25. Grover F.L., Piantadosi S., and the Lung Cancer Study Group. Recurrence and Survival Following Resection of Bronchioloalveolar Carcinoma of the Lung-The Lung Cancer Study Group Experience. *Ann Surg* 1989;209:779-90.
26. Travis W.D., Colby T.V., Corrin B., Shimamoto Y., Brambilla E.: Histological typing of lung and pleural tumours. In: World Health Organization Pathology Panel, editor, World Health Organization. International Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer Verlag. 1995;5.
27. Mountain C.F., Dresler C.M. Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging. *CHEST* 1997;111:1718-23.

8 KÖSZÖNETNYILVÁNTÁS

Mély tisztelettel, köszönettel és hálaírat fejezem ki Dr. Róth Erzsébet Professzornőnek, hogy tudományos elképzelésemet felkarolta és munkámat irányította. Általán nagybecsült szakmai tudásával és odafigyelésével segítette dolgozatom elkészítésének minden lépését. Köszönöm szépen.

Köszönetet mondok Dr. Troján Imre Főorvos Úrnak, Róthkórnak, mert megajánlott a mellkasszésztre. Köszönöm, hogy lehetőséget adott a PhD dolgozatom alapjául szolgáló cikkeim elkészítésére, melyben felhasználhattam az osztályán operált betegek adatait.

Külön hálaival tartozom Dr. Balogh Ádám Professzor Úrnak, akitől a tudomány szeretetét, és művelésének igényét tanulhattam meg. Köszönöm a munkám elkészítéséhez adott támogatását, és a lehetőséget, hogy a mellkasszészten dolgozhattam.

Köszönöm Dr. Tiszlavicz László Adjunktus Úrnak a patológiai munka elkészítése során nyújtott segítségét. Nélküle lehetetlen lett volna feldolgozni az anyagot. Nagyon hálás vagyok.

Az adatok statisztikai feldolgozása során nyújtott segítségért köszönetet mondok Dr. Boda Krisztina Tudományos Főmunkatársnak.

Köszönettel tartozom Dr. Szőke Tamás Adjunktus Úrnak, munkatársamnak, a klinikai tanulmány elkészítéséhez nyújtott segítségért.

9. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK NEMZETKÖZI ÉS HAZAI FOLYÓIRATOKBAN

9.1. A témával kapcsolatos közlemények

1. Furák I., Troján, T., Szőke, L., Tiszlavicz, Z., Morray, E., Csada, A., Balogh, A. Surgical intervention for pulmonary tuberculosis: analysis of indications, anti-pertussive, drug resistance to diagnostic and therapeutic resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:200-205.
2. Furák I., Troján I., Szőke T., Tiszlavicz L., Morray E. ~~... of bronchioloalveolar carcinoma: Occurrence, Surgical Treatment and Survival.~~ *Cancer*: Occurrence, Surgical Treatment and Survival. ~~... of bronchioloalveolar carcinoma.~~
3. Furák J., Troján I., Tiszlavicz L., Micsik T., Puskás L. ~~... of bronchioloalveolar carcinoma before the appearance of the primary lung cancer: Mesothelial mesenchymal metaplasia.~~ *Thorac Surg* 2003; 75:1016-1017.
4. József Furák, Imre Troján, Tamás Szőke, László Tiszlavicz. ~~... of bronchioloalveolar carcinoma: immune defence and heat-shock protein 70 levels.~~ *the 37th Congress of the European Society for Surgical Research: Abstracts* 2003;17:160.
5. Furák József, Troján Imre, Szőke Tamás, Tiszlavicz László, Székely Krisztina, Balogh Ádám, ~~... of bronchioloalveolar carcinoma: Róth Erzsébet. Tudó tuberkulózis granuloma.~~ *Róth Erzsébet. Tudó tuberkulózis granuloma.*
6. Furák J., Troján I., Szőke T., ~~... of bronchioloalveolar carcinoma: Video-Assisted Thoracic Surgery (VATS) for the treatment of primary pneumothorax (PTX).~~ *early indication and "bilateral resection". Acta Chirurgica Hungarica* 1999; 38 (2) 151-154.
7. Furák József, Troján Imre, Szőke Tamás, Tiszlavicz László, Morray Zsolt, Balogh Ádám ~~... of bronchioloalveolar carcinoma: Bronchioloalveolaris tüdőrák előfordulása klinikai anyagunkban.~~ *Magyar Onkológia (megjelentés alatt).*
8. Kardos Lilla dr., Nagy Endre dr., Morray Zsolt dr., Fuzasi Edit dr., Furák József dr., Tiszlavicz László dr., Horváth István dr. és Palkó András dr.: ~~... of bronchioloalveolar carcinoma: CT-vezérelt szövetvétel biopszia jelentősége.~~

gócok tüdővelváltozások diagnosztikájában - átvilágítás ellenőrzésével végzett transzthoracalis biopsziával és bronchoscopos miniatúrával összehasonlítva. Orvosi Hetilap 1999. 140(17):931-933.

9.2. A témával kapcsolatos, lektorált folyóiratban megjelent absztraktok

1. Furkó J., Troján I., Szóke T., Tiszlavicz L., Balogh Á., Róth E.: Occurrence of Heat-shock protein 70 in the various stage of tuberculosis CHEST 2002;122: (4) Suppl. 131S. **IF:2,41**
2. J. Furkó, I. Troján, T. Szóke, L. Tiszlavicz, The Treatment and Results of Primary pneumothorax and Giant Bullae by Video-Assisted Thoracic Surgery. CHEST 1999;116 (4) Suppl 2: 372S. **IF:2,41**
3. J. Furkó, I. Troján, T. Szóke, L. Tiszlavicz, Á. Balogh.: Changes in immune defence and heat-shock protein 70 level in the various stages of tuberculosis. Eur Surg Res. 2002; 34 (Suppl):52
4. Furkó József, Troján Imre, Szóke Tamás, Tiszlavicz László.: Tüdőtuberkulózisban kialakuló granuloma szövettani szerkezete anti-tuberkulikummal kezelt és kezeletlen esetekben. Medicina Thoracalis 2002;55:K36.
5. J. Furkó, I. Troján, T. Szóke.: Thoracic Surgical Interventions for Pulmonary Tuberculosis. Acta Chir. Austriaca. Supplement 1999;153:105.
6. Furkó J., Troján I., Szóke T., Tiszlavicz L.: A pneumothorax és a bullösus emphysema videothoracoscopos kezelése és eredményei. Magyar Sebészet 1999;52: 206.
7. Furkó J., Troján I., Szóke T., Tiszlavicz L., Kardos L., Balogh Á.: Az óriás bullák videothoracoscopos kezelése és eredményei. Magyar Sebészet. 2000;53:111.
8. Furkó J., Troján I., Balogh Á.: Video-Assisted Thoracic Surgery (VATS) for the treatment of primary pneumothorax (PTX): early indication and " blind resection". Editrice Compositori Current Contents. Bologna. International Congress of Thorax Surgery. 1998.
9. Z. Morvay, E. Szabó, L. Tiszlavicz, J. Furkó, I. Troján.: US-Guided Core Needle Biopsy for the Histological Diagnosis of the Thoracic Lesions. Ultrasound in Medicine and Biology. 2000;26 (4) (Suppl.) 224. **IF:2,124**
10. L. Kardos, Z. Morvay, E. Nagy, A. Palkó, J. Furkó, L. Tiszlavicz, E. Füzesi.: The value of CT-guided core biopsy in the diagnosis of pulmonary nodules in comparison with fluoroscopically guided biopsy and bronchoscopic sampling European Radiology . 2000;10 (2): 382. **IF: 0,897**

9.3. A témával kapcsolatosan elhangzott előadások

1. J. Furkó, I. Troján, E. Csada, L. Tiszlavicz.: Endobronchial Tuberculosis: As a rare disease with possibility for mistakes. 6th International Thoracic Surgery Congress Prague 1998.

2. J. Furkó, I. Troján, T. Szóke, E. Csada, L. Tiszlavicz.: A rare disease with diagnostic and therapeutic problems: endobronchial tuberculosis. 1st Congress of the IUATLD, Europe Region April 12. 2000. Budapest, Hungary.

3. Furkó J., Troján I., Szóke T.: Video-Assisted Thoracic Surgery (VATS) for the Treatment of Pneumothorax (PTX). 5th International Thoracic Surgery Congress 1997. Bratislava, Slovak Republic.

4. J. Furkó, I. Troján, T. Szóke.: Thoracic Surgical Interventions for Pulmonary Tuberculosis. 40th Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie 1999. Linz, Austria.

5. J. Furkó, I. Troján, T. Szóke, L. Tiszlavicz, Á. Balogh.: Thoracic Surgical Interventions for Pulmonary Tuberculosis and Giant Bullae by Video-Assisted Thoracic Surgery. 65th Congress of the American College of Chest Physicians. 1999. Chicago, USA.

6. J. Furkó, I. Troján, T. Szóke, L. Tiszlavicz, L. Kardos, Á. Balogh.: The Treatment and Results of Primary pneumothorax and Giant Bullae by Video-Assisted Thoracic Surgery. 1st Congress Of the European Association for Endoscopic Thoracic Surgery. 1999. Prague, Czech Republic.

7. J. Furkó, I. Troján, T. Szóke, L. Tiszlavicz.: Intervention for pulmonary tuberculosis: analysis of indications and postoperative data relating to diagnostic and therapeutic resections. 14th Annual Meeting of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2000. Fraenckfurt, Germany.

8. József Furkó, Imre Troján, Tamás Szóke, László Tiszlavicz.: Immune defence and heat-shock protein 70 level in the various stages of tuberculosis. 1st Congress of the European Society for Surgical Research. 1999. Prague, Czech Republic.

9. Furkó József, Troján Imre, Szóke Tamás, Tiszlavicz László.: The treatment of primary pneumothorax and giant bullae by video-assisted thoracic surgery. 1st Congress of the European Association for Endoscopic Thoracic Surgery. 1999. Prague, Czech Republic.

10. Furkó J., Troján I., Szóke T., Tiszlavicz L., Balogh Á.: Heat-shock protein 70 in the various stage of tuberculosis. 6th International Thoracic Surgery Congress. 1998. Prague, Czech Republic.

Physicians. 2002. November, San Diego, USA.

9.4 A munkában fel nem használt közlemények

1. Furkó J. - Troján I. - Szóke T. - Modók Sz.: Acut ellátási igényű sternumtorax. Medicina Thoracalis 1997;50. 624-628.
2. Furkó J., Szendrényi V., Oláh T., Horváth O. P., Balogh Á.: Recidív nyelöcszűrtumor által okozott oesophago-pericardialis fistula Magyar Sebészet 1999. 52. 89-91.

3. Furák J., Vattay P., Balogh Á., Subtotalis duodenum elhals. mint műleti szövődmény (Több-
szakaszos műtétrel kezelt gyógyult eset). *Magyar sebészet* 1999. 52. 93-96.
4. Zia Morvay, Ender Szabó, László Tiszlavicz, József Furák, Imre Troján, András Palkó:
Thoracic Core Biopsy Using Ultrasound Guidance. *Ultrasound Quarterly* 2001;17:113-121.
5. Troján I., Szőke T., Furák J., A videothorakoszkópia szerepe a jindulatú mediastinalis tér-
foglaltó folyamatok kezelésében. *Magyar Sebészet* 1999;52. 145.
6. Gy. Lázár, T. Oláh, V. Szendrényi, K. Szentpáli, I. Szánó, Zs. Palásthy, J. Furák, Á. Balogh:
Successful videothoracoscopic surgical treatment of oesophageal cyst and leiomyoma. *Magyar
Sebészet* 1999; 52. 113-116.
7. Román Eszter Tímea dr., Furák József dr., Bede Olga dr., Szécsi Zsuzsanna dr. és Tiszlavicz
László dr. A tüdő echinococcus cystája gyermekkorban. *Gyermekgyógyászat* 1999. 2. 106-111.